# WO199726863

Publication Title:
No title available
Abstract:
Abstract not available for WO199726863 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide
Courtesy of http://v3.espacenet.com

# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/14, C07K 14/785

A1

WO 97/26863 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

31. Juli 1997 (31.07.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/00230

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Januar 1997 (18.01.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 02 332.7 96103442.8

24. Januar 1996 (24.01.96) 6. März 1996 (06.03.96)

DE EP

(34) Länder für die die regionale oder

internationale Anmeldung eingereicht worden ist:

DE usw.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EISTETTER, Klaus [DE/DE]; Säntisblick 7, D-78465 Konstanz (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; P.O. Box 100310, D-78403 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF POWDERED PULMONARY SURFACTANT PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PULVERFÖRMIGEN LUNGENSURFACTANT-ZUBEREITUNGEN

#### (57) Abstract

The invention concerns a process for the production of a powdered pulmonary surfactant preparation containing a hydrophobic protein serving as a pulmonary surfactant characterized by the fact that an organic solution or suspension containing a hydrophobic protein serving as a pulmonary surfactant and possibly other components is subject to spray drying. Powder preparations are obtained that exhibit very good stability under storage, are easy to reconstitute and which are also suitable for administration by inhalation.

#### (57) Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur Herstellung einer pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitung enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft. Man erhält sehr gut lagerstabile, einfach zu rekonstituierende Pulverzubereitungen, die sich auch zur inhalativen Verabreichung eignen.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumānien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Копдо	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi	***	· rousell

WO 97/26863 PCT/EP97/00230

#### Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen

#### **Technisches Gebiet**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen.

#### Stand der Technik

Die Lunge aller Wirbeltiere enthält ein Substanzgemisch, das als "Lungensurfactant" bezeichnet wird. Es zeigt oberflächenaktive Eigenschaften und setzt die Oberflächenspannung im Alveolarbereich der Lungen so weit herab, daß ein Kollaps der finalen Atemwegsbereiche bei der Ausatmung vermieden wird. Dieses Substanzgemisch reguliert die Oberflächenspannung dynamisch, so daß der nach dem Laplaceschen Gesetz zu erwartende Kollaps der kleinen Alveolen zugunsten der größeren durch entsprechende Anpassung der Oberflächenspannung vermieden wird. Als Ergebnis entsteht so eine wohl ausbalancierte, histologisch und physiologisch stabile Struktur der Lunge.

Lungensurfactant wird von den alveolären Pneumozyten vom Typ II in Form lamellarer Körperchen (lamellar bodies) sezemiert. Dieses sind kompakte Einheiten aus Phospholipid-Doppelschichten (bilayern) mit einem hohen Anteil an Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Phosphatidylglycerin (PG). Als weitere essentielle Komponenten sind im Lungensurfactant Proteine enthalten, die mit SP-A, SP-B und SP-C bezeichnet werden. SP-A ist ein hochmolekulares Glycoprotein, das bei der Regulation der Sekretion eine entscheidende Rolle spielt.

Die hydrophoben Proteine SP-C und, in geringerem Maße, SP-B übernehmen bei der Ausbildung des monomolekularen Oberflächenfilms (dem Surfactant im engeren Sinne) die Rolle "thermodynamischer Katalysatoren". Durch die Anwesenheit dieser Proteine wird die Spreitungskinetik enorm beschleunigt. Erst dadurch ist die verzögerungsfreie Anpassung der Surfactant-Zusammensetzung an die jeweiligen Oberflächenspannungserfordernisse möglich. Diese Eigenschaften spiegeln sich in dem extrem hydrophoben Charakter der Proteine, insbesondere des SP-C, wider.

Bei frühgeborenen Babys ist deren Lunge noch nicht oder noch nicht in ausreichendem Maß in der Lage, Lungensurfactant zu produzieren, was zu einem lebensbedrohlichen Sauerstoffmangel führt (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS). IRDS stellt die Haupttodesursache bei Frühgeborenen dar.

Seit vielen Jahren hat es sich bewährt, IRDS durch Einbringen von Lungensurfactant-Zubereitungen in die Lungen der betroffenen Kinder zu behandeln. Aus Pilotstudien ist bekannt, daß auch bei ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrom) einschließlich ALI (Acute Lung Injury) Lungensurfactant-Zubereitungen klinisch wirksam sind.

Lungensurfactant-Zubereitungen können aus tierischen Lungen in einem aufwendigen Extraktionsund Zentrifugationsprozeß (Lungenlavage) gewonnen werden oder aus einzelnen Komponenten zusammengestellt werden.

Die WO 92/06703 beschreibt die Herstellung synthetischer Lungensurfactant-Zubereitungen durch Eindampfen einer Chloroform-Lösung enthaltend Phospholipide, wie Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Dioleylphosphatidylethanolamin (DOPE), und Cholesterol am Rotationsverdampfer zu einem dünnen Film, der gewünschtenfalls zusammen mit geeigneten Proteinen in einem Puffer resuspendiert wird.

Aus WO 91/00871 ist es bekannt, eine organische Lösung einer Lungensurfactant-Zubereitung, die ein gentechnologisch hergestelltes Lungensurfactant-Protein enthält, einzuengen, mit einem Puffer zu rehydratisieren und anschließend zu lyophilisieren. Das erhaltene Lyophilisat hat den Nachteil, daß es vor der Verabreichung 15 Minuten bei 37°C rehydratisiert werden muß, was vom Anwender als sehr umständlich und fehleranfällig empfunden wird.

In der EP 0119056 wird ein Verfahren zur Herstellung einer Lungensurfactant-Zubereitung angegeben, bei dem alle Bestandteile in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden, die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt wird, der erhaltene Rückstand in einem wäßrigen Medium bei erhöhter Temperatur über einen längeren Zeitraum resuspendiert wird und die erhaltene Suspension einer Gefriertrocknung unterworfen wird. Auch dieses Verfahren ist technisch sehr aufwendig.

Die DE 3229179 offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer proteinfreien Lungensurfactant-Zubereitung, bei dem die Bestandteile in Eisessig gelöst werden und die erhaltene Lösung gefriergetrocknet wird. Nachteilig an diesem Verfahren ist die Verwendung von Eisessig, weil dies umfangreiche Sicherheitsmaßnahmen erforderlich macht.

In der EP 0655237 wird vorgeschlagen, Arzneistoffzubereitungen, die in Form eines Suspensionsaerosols inhalativ verabreicht werden sollen, durch Sprühtrocknung aus Ethanol/Wasser-Gemischen herzustellen. Dieses Verfahren wird u. a. als geeignet beschrieben für Zusammensetzungen, die hydrophile Proteine, wie z. B. Ecatibantacetat, Humaninsulin und Buserelinacetat, enthalten.

#### Beschreibung der Erfindung

Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird darin gesehen, ein Verfahren zur Herstellung von proteinhaltigen pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine anzugeben, das technisch möglichst wenig aufwendig ist und zu einem vorteilhaft anzuwendenden lagerstabilen Produkt führt.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgabe dadurch gelöst werden kann, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft.

Man erhält nach diesem Verfahren ein Produkt, das lange Zeit lagerstabil ist und sich ohne besonderen Aufwand vor der Anwendung resuspendieren läßt. Als besonderer Vorteil des erhaltenen Pulvers ist seine geringe Teilchengröße (1 bis 5 µm) hervorzuheben, die eine inhalative Verabreichung erlaubt. Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung bei der Verwendung von Lungensurfactant-Zubereitungen als Schlepper für über die Lunge applizierbarer Arzneistoffe.

Es ist sehr erstaunlich und bisher nicht erklärbar, wieso die zum Teil sehr temperaturempfindlichen Bestandteile von Lungensurfactants die Bedingungen des Sprühtrocknungsprozesses überstehen. So ist z. B. bekannt, daß das Lungensurfactant-Protein SP-C oberhalb von -20°C sehr rasch aggregiert und damit inaktiviert wird. Den erfindungsgemäßen Sprühtrocknungsprozeß dagegen übersteht dieses Protein ohne merkliche Zersetzung und liegt dann als lockeres Pulver vor, das bei Raumtemperatur lagerfähig ist.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Als hydrophobe Lungensurfactant-Proteine kommen gleichermaßen solche natürlichen Ursprungs als auch synthetisch, einschließlich gentechnologisch, hergestellte Proteine, insbesondere SP-B und SP-C, sowie deren Mischungen in Frage. Unter synthetischen Proteinen sollen auch solche Proteine verstanden werden, deren Aminosäuresequenz von der Aminosäuresequenz natürlich vorkommender Lungensurfactant-Proteine mehr oder weniger stark abweicht, einschließlich solcher synthetische Proteine, die eine vollkommen eigenständig im Hinblick auf ihre Lungensurfactant-Eigenschaft konzipierte Aminosäuresequenz aufweisen, wie sie beispielsweise in EP 0593094 und EP 92/22315

beschrieben sind. Diese Proteine können durch bekannte Verfahren isoliert, synthetisiert und aufgereinigt sein.

Als Lösungsmittel zur Herstellung einer organischen Lösung oder Suspension eignen sich erfindungsgemäß Alkohole, wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Butanole, Chlorkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform etc., Aceton, Ether, Kohlenwasserstoffe, Benzol, Toluol und deren Gemische, wobei auch Wasser enthalten sein kann, soweit eine Mischbarkeit mit Wasser gegeben ist. Der maximale Wassergehalt beträgt 25 Gew.-%. Bevorzugt ist ein Wassergehalt von 5 bis 15 Gew.-%. Dem Fachmann ist es ein leichtes, aufgrund seiner Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Sprühtrocknung und nötigenfalls durch übliche Versuche die für die zu trocknenden Surfactantgemische am besten geeigneten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische auszuwählen.

Als weitere Bestandteile enthalten die Lungensurfactant-Zubereitungen die üblichen Stoffe, wie insbesondere Phospholipide, Carbonsäuren und Puffersubstanzen.

Vor Beginn der Sprühtrocknung kann die Lösung durch ein Sterilfilter filtriert werden. Die Sprühtrocknung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei K. Masters, Spray Drying Handbook, 5th Ed. 1991, und J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, The Spray Drying of Pharmaceuticals, Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1169 (1992). Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Zyklons und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt.

Erfindungsgemäß hat es sich als zweckmäßig erwiesen, als Lösungsmittel Alkohole und Chlor-kohlenwasserstoffe, insbesondere Methanol, Ethanol, 2-Propanol und Chloroform und deren Gemische, gegebenenfalls mit einem geringen Wasserzusatz (bis maximal 25 Gew.-%), zu verwenden. Als Trocknungsgase kommen insbesondere Luft und Stickstoff in Frage.

Als Gaseintrittstemperatur sind 60 bis 200°C, vorzugsweise 90 bis 150°C zweckmäßig. Die Gasaustrittstemperatur wird durch entsprechende Steuerung der Sprühleistung und/oder der Gasmenge auf 40 bis 80°C, vorzugsweise 50 bis 70°C gehalten.

#### <u>Herstellungsbeispiele</u>

#### Beispiel 1

7,0 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,5 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-natrium, 205 mg Calciumchloriddihydrat und 250 mg Palmitinsäure werden unter Erwärmen auf 60°C in 300 ml Ethanol/Wasser (85:15) gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 350 ml einer Lösung von SP-C in Chloroform/Methanol 9:1 (c = 429 mg/l) gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Luft, Eintrittstemperatur 90°C, Austrittstemperatur 52 - 54°C. Man erhält ein lockeres Pulver.

#### Beispiel 2

Eine Lösung von aus Rinderlungen gewonnenem Surfactant (erhalten durch Extraktion und Reinigungsschritte, wie z. B. beschrieben in EP 406732) in Chloroform/Methanol wird unter folgenden Bedingungen sprühgetrocknet: Laborsprühtrockner Büchi B 191, Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 80°C, Austrittstemperatur 50 - 52°C. Man erhält ein feines, gelbliches Pulver.

#### Beispiel 3

10,95 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 4,6 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-ammonium, 418 mg Calciumchloriddihydrat und 750 mg Palmitinsäure werden in 330 ml 2-Propanol/Wasser (85:15) bei 50°C gelöst und nach dem Abkühlen auf 30°C mit 620 ml einer Lösung von SP-C in Isopropanol/Wasser (95 : 5, c = 484 mg/l) gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 100°C, Austrittstemperatur 58 - 60°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

#### Beispiel 4

3,74 g (5,1 mmol) 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,81 g (3,7 mmol) 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,90 g (3,9 mmol) 1,2-Dipalmitoylphosphatidyl-3-sn-phosphatidylglycerol-natrium, 234 mg Palmitinsäure und 279 mg (1,9 mmol) Calciumchloriddihydrat werden in 160 ml 2-Propanol/Wasser (85:15) bei 50°C gelöst und nach dem Abkühlen auf 30°C mit 566 ml einer Lösung von SP-C in Isopropanol/Wasser (92:8, c = 330 mg/l) bei 30°C gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 90°C, Austrittstemperatur 58 - 60°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

#### Beispiel 5

0,5 g RLLLLRLLLLRLLLLRLLLR (R = Arg, L = Leu), 7,125 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin und 2,43 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidyl-glycerol-ammonium werden in 500 ml Chloroform/Methanol 1:1 unter Erwärmen auf 45°C gelöst und anschließend in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 85°C, Austrittstemperatur 55°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

7

#### <u>Patentansprüche</u>

- Verfahren zur Herstellung einer pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitung enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine, dadurch gekennzeichnet, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft.
- Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als hydrophobe Lungensurfactant-Proteine SP-C und oder SP-B in der organischen Lösung oder Suspension vorliegen.
- Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß SP-C in der organischen Lösung oder Suspension vorliegt.
- 4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Lösung oder Suspension 5 bis 15 Gew.-% Wasser enthält.
- 5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Bestandteile Phospholipide enthalten sind.
- 6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühtrocknung in einem erwärmten Gas durchgeführt wird.
- 7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Gas Luft oder Stickstoff verwendet werden.
- 8. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas eine Eintrittstemperatur von 60 bis 200°C und eine Austrittstemperatur von 40 bis 80°C aufweist.
- 9. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas eine Eintrittstemperatur von 90 bis 150°C und eine Austrittstemperatur von 50 bis 70°C aufweist.
- 10. Pulverförmige Lungensurfactant-Zubereitungen gewonnen nach Verfahren nach den Patentansprüchen 1 bis 9.

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No PCT/EP 97/00230

ÎPC 6	A61K9/14 C07K14/785		
According t	to International Patent Classification (IPC) or to both national class	sification and IPC	
B. FIELDS	S SEARCHED		
IPC 6	documentation searched (classification system followed by classifica A61K C07K		
	ition searched other than minimum documentation to the extent that		
Electronic d	data base consulted during the international search (name of data ba	use and, where practical, search terms used)	
	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		1
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the r	relevant passages	Relevant to claim No.
Υ	EP 0 119 056 A (TOKYO TANABE COMPLIMITED) 19 September 1984 cited in the application see page 20 - page 21; example 1	PANY	1-10
Y	DATABASE WPI Week 8349 Derwent Publications Ltd., London AN 83-835368 XP002010938 & JP 58 183 621 A (TEIJIN KK), 2 1983 see abstract		1-10
X Furth	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in	in annex.
'A' docume consider filing d' L' docume which i citation 'O' docume other n' 'P' docume later th	ent defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance document but published on or after the international date ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but can the priority date claimed	"T" later document published after the inte or priority date and not in conflict wincited to understand the principle or the invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious in the art.  "&" document member of the same patent	th the application but theory underlying the claimed invention the considered to counent is taken alone claimed invention inventive step when the ore other such docuurs to a person skilled family
	May-1997	Date of mailing of the international ser	-
Name and m	nailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL - 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Benz, K	

. 2

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/EP 97/00230

ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
gury	Creation of document, with interestion, where appropriate, of the relevant passages	Kelevant to claim No.
	EP 0 655 237 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 May 1995 cited in the application see the whole document see column 5, line 1 - line 8	1-10
	cited in the application	
	see the whole document	
	see column 5, line 1 - line 8	
i		
I		
Ī		
ļ		
1		
	• •	
ľ	i	

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In tional Application No
PCT/EP 97/00230

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 119056 A	19-09-84	JP 1736994 C JP 3078371 B JP 59164724 A AU 562676 B AU 2512584 A CA 1208129 A US 4603124 A	26-02-93 13-12-91 17-09-84 18-06-87 13-09-84 22-07-86 29-07-86
EP 655237 A	31-05-95	AU 676390 B AU 7905194 A CA 2136704 A FI 945524 A JP 7187996 A NO 944526 A NZ 264993 A ZA 9409378 A	06-03-97 08-06-95 28-05-95 28-05-95 25-07-95 29-05-95 26-03-96 11-08-95

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr ionales Aktenzeichen PCT/EP 97/00230

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/14 C07K14/785 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K C07K IPK 6 Recherchierte aber nicht zum Mindestprüßtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anspruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile 1-10 EP 0 119 056 A (TOKYO TANABE COMPANY γ LIMITED) 19.September 1984 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 20 - Seite 21; Beispiel 1 1-10 DATABASE WPI Y Week 8349 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-835368 XP002010938 & JP 58 183 621 A (TEIJIN KK) , 26.0ktober 1983 siehe Zusammenfassung -/--Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden \*L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
cine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehrer
Veröffentlichung die veröffentlichung gebra
diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2 2, 05, 97 9.Mai-1997 Bevollmächtigter Bediensteter Name und Postanschrist der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Benz, K Fax: (+31-70) 340-3016

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter onales Aktenzeichen
PCI/EP 97/00230

Katanania	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 655 237 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31.Mai 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument siehe Spalte 5, Zeile 1 - Zeile 8		1-10
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		

2

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich gen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 97/00230

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 119056 A	19-09-84	JP 1736994 C JP 3078371 B JP 59164724 A AU 562676 B AU 2512584 A CA 1208129 A US 4603124 A	26-02-93 13-12-91 17-09-84 18-06-87 13-09-84 22-07-86 29-07-86
EP 655237 A	31-05-95	AU 676390 B AU 7905194 A CA 2136704 A FI 945524 A JP 7187996 A NO 944526 A NZ 264993 A ZA 9409378 A	06-03-97 08-06-95 28-05-95 28-05-95 25-07-95 29-05-95 26-03-96 11-08-95